

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Deksketoprofen Salvus 25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 36,9 mg deksketoprofentrometamola što odgovara 25 mg deksketoprofena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, okrugle tablete promjera otprilike 9 mm s urezom na obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje blage do umjerene boli kao što su mišićno-koštana bol, dismenoreja i zubobolja.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli:

Ovisno o prirodi i jačini boli, preporučena doza je 12,5 mg svakih 4 do 6 sati ili 25 mg svakih 8 sati. Ukupna dnevna doza ne smije prijeći 75 mg.

Najnižu učinkovitu dozu potrebno je primjenjivati tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.4).

Deksketoprofen Salvus tablete nisu namijenjene za dugotrajnu primjenu te se liječenje mora ograničiti na razdoblje u kojem su prisutni simptomi.

Starije osobe

U starijih osoba preporučuje se započeti liječenje dozom u donjem dijelu raspona doze (tako da je ukupna dnevna doza 50 mg). Doza se može povećati na dozu preporučenu za opću populaciju tek nakon što se utvrdi dobra opća podnošljivost. Radi mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.4.) starije se osobe treba pomno pratiti.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, liječenje treba započeti manjim dozama (tako da je ukupna dnevna doza 50 mg) i treba ih pomno pratiti. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre primjena lijeka je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Početnu dozu treba smanjiti na ukupnu dnevnu dozu od 50 mg u bolesnika s blago oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 60 – 90 ml/min) (vidjeti dio 4.4). U bolesnika s umjerenim

do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 59 ml/min) primjena lijeka je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost deksketoprofena u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece i adolescenata.

Deksketoprofen Salvus se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tabletu treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode).

Istodobno uzimanje s hranom smanjuje brzinu apsorpcije lijeka (vidjeti dio 5.2) pa se stoga u slučaju akutne boli preporučuje uzimanje lijeka barem 30 minuta prije obroka.

4.3. Kontraindikacije

Deksketoprofen se ne smije primijeniti u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na deksketoprofen, na bilo koji drugi nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- bolesnici kod kojih tvari sličnog djelovanja (npr. acetilsalicilatna kiselina (ASK) ili neki drugi NSAIL) izazivaju napadaje astme, bronhospazam, akutni rinitis ili uzrokuje polipe u nosu, urtikariju ili angioedem
- poznate fotoalergijske ili fototoksične reakcije tijekom liječenja ketoprofenom ili fibratima
- bolesnici s aktivnim ili suspektnim peptičkim ulkusom/gastrointestinalnim krvarenjem ili anamnezom rekurentnih peptičkih ulkusa/gastrointestinalnog krvarenja (dvije ili više zasebnih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja) ili perforacije
- bolesnici s kroničnom dispepsijom
- bolesnici s gastrointestinalnim krvarenjem ili perforacijom u anamnezi, povezanim s prethodnim liječenjem NSAIL-ima
- bolesnici koji imaju gastrointestinalno krvarenje ili neko drugo aktivno krvarenje ili poremećaje krvarenja
- bolesnici s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom
- bolesnici s teškim zatajenjem srca
- bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min)
- bolesnici s teško oštećenom funkcijom jetre (10-15 bodova prema Child-Pugh klasifikaciji)
- bolesnici s hemoragijskom dijatezom i drugim poremećajima koagulacije
- bolesnici s teškom dehidracijom (uzrokovanom povraćanjem, proljevom ili nedostatnim unosom tekućine)
- tijekom trećeg tromjesečja trudnoće i tijekom dojenja (vidjeti dio 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost primjene nije utvrđena u djece i adolescenata.

Lijek treba oprezno primjenjivati u bolesnika s alergijskim bolestima u anamnezi.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu deksketoprofena s drugim NSAIL-ima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Nuspojave se mogu svesti na najmanju mjeru primjenom najmanje djelotvorne doze tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 te gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku).

Sigurnost primjene za gastrointestinalni sustav

Kod svih NSAIL-a u bilo koje vrijeme tijekom liječenja zabilježena su gastrointestinalna krvarenja, ulceracije ili perforacije koje mogu biti fatalne, s ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u anamnezi. Kada se u bolesnika koji primaju deksketoprofen pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracije, liječenje treba odmah prekinuti.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija veći je pri višim dozama NSAIL-a, u bolesnika s ulkusom u anamnezi, osobito ako se pojave komplikacije s krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3) te u starijih osoba.

Starije osobe: U starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava kod primjene NSAIL-a, osobito gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2). Ti bi bolesnici trebali započeti liječenje najnižom mogućom dozom.

Kao i kod svih NSAIL-a, treba utvrditi postoji li ezofagitis, gastritis i/ili peptički ulkus u anamnezi, kako bi se osiguralo da su u potpunosti izliječeni prije početka liječenja deksketoprofenom. Bolesnike s gastrointestinalnim simptomima ili gastrointestinalnom bolešću u anamnezi potrebno je nadzirati kako bi se utvrdile probavne smetnje, osobito gastrointestinalno krvarenje.

Bolesnicima s gastrointestinalnim bolestima u anamnezi (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) NSAIL-e treba davati s oprezom jer se njihova bolest može pogoršati (vidjeti dio 4.8).

U tih bolesnika, kao i u onih kod kojih je potrebno istodobno liječenje niskom dozom acetilsalicilatne kiseline ili drugim lijekovima koji bi mogli povećati gastrointestinalni rizik (vidjeti dalje u tekstu i dio 4.5), potrebno je razmotriti kombinirano liječenje zaštitnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe).

Bolesnici s podacima o gastrointestinalnoj toksičnosti u anamnezi, osobito starije osobe trebaju prijaviti svaki neobičan abdominalni simptom (osobito gastrointestinalno krvarenje), posebno u početnim fazama liječenja.

Preporučuje se oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, poput oralnih kortikosteroida, antikoagulanasa kao što je varfarin, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina ili antitrombotika poput acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.5).

Sigurnost primjene za bubrege

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Kod tih bolesnika primjena NSAIL-a može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije, zadržavanja tekućine i edema. Potreban je oprez i u bolesnika koji primaju diuretike ili kod kojih može doći do hipovolemije, zbog povećana rizika od nefrotoksičnosti.

Tijekom liječenja je potrebno osigurati dostatan unos tekućine kako bi se prevenirala dehidracija i mogućnost pridružene povećane bubrežne toksičnosti.

Kao i svi NSAIL-i, ovaj lijek može povećati urea u plazmi i kreatinin. Kao i drugi inhibitori sinteze prostaglandina, može biti povezan s nuspojavama u bubrežnom sustavu koje mogu dovesti do glomerularnog nefritisa, intersticijskog nefritisa, renalne papilarne nekroze, nefrotskog sindroma i akutnog zatajenja bubrega.

U starijih je bolesnika veća vjerojatnost da imaju poremećaj bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

Sigurnost primjene za jetru

Potreban je oprez u bolesnika s poremećenom funkcijom jetre.

Kao i svi NSAIL-i, može uzrokovati prolazan blagi porast nekih jetrenih parametara, te značajno povećanje AST-a i ALT-a. U slučaju znatnog povećanja tih vrijednosti, liječenje se mora prekinuti.

U starijih je bolesnika veća vjerojatnost da imaju poremećaj funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Sigurnost primjene za kardiovaskularni i cerebrovaskularni sustav

U bolesnika s hipertenzijom i/ili blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca potrebni su odgovarajući nadzor i savjetovanje. Poseban oprez potreban je u bolesnika sa srčanim bolestima u anamnezi, osobito onih koji su već imali epizode zatajenja srca, jer kod njih postoji povećan rizik od zatajenja srca s obzirom da je zabilježeno zadržavanje tekućine i edemi povezani s liječenjem NSAIL-ima.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci upućuju na to da primjena nekih NSAIL-a (osobito kod visokih doza i dugotrajne primjene) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (primjerice infarkta miokarda ili moždanog udara). Nema dovoljno podataka da bi se mogao isključiti takav rizik kod primjene deksketoprofena.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, utvrđenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću trebalo bi liječiti deksketoprofenom tek nakon pomne procjene. Sličnu bi procjenu trebalo provesti i prije početka dugotrajnog liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje).

Svi neselektivni NSAIL-i mogu inhibirati agregaciju trombocita i produljiti vrijeme krvarenja inhibicijom sinteze prostaglandina. Stoga se u bolesnika koji primaju lijekove koji remete hemostazu, poput varfarina ili drugih kumarina ili heparina, ne preporučuje primjena deksketoprofena (vidjeti dio 4.5).

U starijih bolesnika veća je vjerojatnost da imaju oštećenu kardiovaskularnu funkciju (vidjeti dio 4.2.).

Kožne reakcije

Vrlo rijetko su zabilježene ozbiljne kožne reakcije povezane s primjenom NSAIL-a, od kojih neke sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (vidjeti dio 4.8). Čini se da je najveći rizik od takvih reakcija na samom početku liječenja jer se reakcije u većini slučajeva javljaju tijekom prvog mjeseca liječenja. Pri prvoj pojavi kožnog osipa, oštećenja sluznice ili bilo kojega drugog znaka preosjetljivosti potrebno je prekinuti primjenu deksketoprofena.

Prikriivanje simptoma osnovnih infekcija

Deksketoprofen može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je opaženo kod izvanbolnički stečene bakterijske upale pluća i bakterijskih komplikacija povezanih s varicelama. Kada se Deksketoprofen primjenjuje za ublažavanje bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim okruženjima bolesnik bi se trebao obratiti liječniku ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

Ostale informacije

Poseban oprez potreban je kod bolesnika:

- s kongenitalnim poremećajem metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)
- s dehidracijom
- odmah nakon velikog operativnog zahvata.

Ukoliko liječnik smatra da je neophodno dugotrajno liječenje deksketoprofenom, potrebno je redovito kontrolirati funkciju jetre i bubrega kao i krvnu sliku.

U vrlo rijetkim slučajevima su zabilježene teške akutne reakcije preosjetljivosti (primjerice anafilaktički šok). Liječenje se mora prekinuti na prve znakove teških reakcija preosjetljivosti nakon uzimanja Deksketoprofen Salvus. Specijalizirano zdravstveno osoblje mora poduzeti potrebne medicinske mjere u skladu sa simptomima.

Bolesnici s astmom u kombinaciji s kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom i/ili nosnom polipozom imaju viši rizik od alergije na acetilsalicilatnu kiselinu i/ili NSAIL-e u odnosu na ostalu populaciju. Primjena ovog lijeka može uzrokovati napadaje astme ili bronhospazam, osobito kod osoba koje su alergične na acetilsalicilatnu kiselinu ili NSAIL-e (vidjeti dio 4.3). Iznimno, infekcija vodenim kozicama može biti uzrok pojavi ozbiljnih infektivnih komplikacija kože i mekih tkiva. Zasad se ne može isključiti mogućnost da NSAIL-i pridonose pogoršanju infekcije. Stoga se savjetuje izbjegavati primjenu deksketoprofena u slučaju vodenih kozica.

Deksketoprofen treba davati uz oprez bolesnicima koji boluju od hematopoetskih poremećaja, sistemskog eritemskog lupusa ili mijeshane bolesti vezivnog tkiva.

Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, deksketoprofen može prikriti simptome infektivnih bolesti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene u djece i adolescenata nije ustanovljena.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kod primjene NSAIL-a općenito se pojavljuju sljedeće interakcije:

Kombinacije koje se ne preporučuju:

- **Drugi NSAIL-i, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 i visoke doze salicilata (≥ 3 g/dan):** istodobna primjena nekoliko nesteroidnih protuupalnih lijekova može zbog sinergijskog djelovanja povećati rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja.
- **Antikoagulansi:** NSAIL-i mogu pojačati djelovanje antikoagulansa, poput varfarina (vidjeti dio 4.4) zbog snažnog vezanja deksketoprofena na proteine plazme, inhibicije funkcije trombocita te oštećenja gastroduodenalne sluznice. Ako se ta kombinacija ne može izbjeći, potrebno je pomno kliničko praćenje i provjera laboratorijskih vrijednosti.
- **Heparini:** povećan rizik od krvarenja (zbog inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastroduodenalne sluznice). Ako se ta kombinacija ne može izbjeći, potrebno je pomno kliničko praćenje i provjera laboratorijskih vrijednosti.
- **Kortikosteroidi:** postoji povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.4).
- **Litij** (opisan u kombinaciji s nekoliko NSAIL-a): NSAIL-i povećavaju razinu litija u krvi koje mogu postići toksične vrijednosti (smanjeno bubrežno izlučivanje litija). Stoga taj parametar zahtijeva praćenje tijekom početka, prilagođavanja i prestanka liječenja deksketoprofenom.
- **Metotreksat korišten u visokim dozama od 15 mg/tjedan ili više:** povećana hematološka toksičnost metotreksata zbog smanjenja njegovog bubrežnog klirensa općenito uzrokovanog protuupalnim lijekovima.
- **Hidantoini i sulfonamidi:** toksični učinci tih lijekova mogu se povećati.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez:

- **Diuretici, ACE inhibitori, aminoglikozidni antibiotici i antagonisti receptora angiotenzina II:** deksketoprofen može smanjiti djelovanje diuretika i antihipertenziva. U nekih bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega), istodobna primjena lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu i ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aminoglikozidnih antibiotika može dovesti do daljnjeg

pogoršanja bubrežne funkcije koja je obično reverzibilna. U slučaju kombiniranog propisivanja deksketoprofena i diuretika, od osobite je važnosti da je bolesnik odgovarajuće hidriran te je potrebno pratiti bubrežnu funkciju na početku liječenja (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena Deksketoprofen Salvus tableta s diureticima koji štede kalij može dovesti do hiperkalemije. Potrebno je praćenje koncentracije kalija u krvi (vidjeti dio 4.4).

- **Metotreksat korišten u niskim dozama, manje od 15 mg/tjedan:** povećana hematološka toksičnost metotreksata zbog smanjenog bubrežnog klirensa uzrokovanog općenito protuupalnim lijekovima. Potrebno je tjedno praćenje krvne slike tijekom prvih tjedana primjene ove kombinacije. Potreban je pojačan nadzor ako postoji čak i blago oštećena bubrežna funkcija te u starijih osoba.
- **Pentoksifilin:** povećan rizik od krvarenja. Potrebno je pojačati kliničko praćenje i češće kontrolirati vrijeme krvarenja.
- **Zidovudin:** rizik od povećane toksičnosti za eritrocite zbog djelovanja na retikulocite, s teškom anemijom koja se javlja tjedan dana nakon početka liječenja NSAIL-om. Potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku i broj retikulocita jedan do dva tjedna nakon početka liječenja NSAIL-ima.
- **Sulfonilureje:** NSAIL-i mogu pojačati hipoglikemijsko djelovanje sulfonilureja istiskivanjem s mjesta vezanja za proteine plazme.

Kombinacije koje treba razmotriti:

- **Beta-blokatori:** liječenje NSAIL-ima može smanjiti njihovo antihipertenzivno djelovanje zbog inhibicije sinteze prostaglandina.
- **Ciklosporin i takrolimus:** nefrotoksičnost se može povećati istodobnom primjenom s NSAIL-ima zbog djelovanja posredovanih bubrežnim prostaglandinima. Tijekom kombiniranog liječenja mora se mjeriti bubrežna funkcija.
- **Trombolitici:** povećan rizik od krvarenja.
- **Antitrombotici i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI):** povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).
- **Probenecid:** koncentracije deksketoprofena u plazmi se mogu povećati. Toj interakciji uzrok može biti inhibitorni mehanizam na mjestu bubrežnoga tubularnog izlučivanja i glukuronske konjugacije te zahtijeva prilagodbu doze deksketoprofena.
- **Srčani glikozidi:** NSAIL-i mogu povećati koncentraciju glikozida u plazmi.
- **Mifepriston:** postoji teoretski rizik da bi inhibitori sinteze prostaglandina mogli promijeniti djelotvornost mifepristona. Ograničeni dokazi upućuju da istodobna primjena NSAIL-a na dan primjene prostaglandina ne utječe nepovoljno na djelovanje mifepristona ili prostaglandina na dozrijevanje cerviksa ili na kontraktilnost maternice te ne smanjuje kliničku djelotvornost medicinskog prekida trudnoće.
- **Kinolonski antibiotici:** podaci dobiveni na životinjama pokazuju da visoke doze kinolona u kombinaciji s NSAIL-ima mogu povećati rizik od pojave konvulzija.
- **Tenofovir:** istodobna primjena s NSAIL-om može povisiti ureu u plazmi i kreatinin, bubrežnu funkciju treba nadzirati kako bi se kontrolirao mogući sinergijski učinak na bubrežnu funkciju.

- **Deferasiroks:** istodobna primjena s NSAIL-ima može povisiti rizik gastrointestinalne toksičnosti. Potrebno je pomno kliničko praćenje kada se deferasiroks kombinira s tim lijekovima.
- **Pemetreksed:** istodobna primjena s NSAIL-ima može smanjiti eliminaciju pemetrekseda, stoga je potreban oprez kada se daju visoke doze NSAIL-a. U bolesnika s blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina od 45 do 79 ml/min), istodobnu primjenu pemetrekseda s dozama NSAIL-a treba izbjegavati 2 dana prije i 2 dana nakon primjene pemetrekseda.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Deksketoprofen je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće i tijekom laktacije (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških studija povećavaju zabrinutost zbog povećanog rizika od pobačaja, malformacija srca i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećan je s manje od 1%, na otprilike 1,5%. Smatra se da se rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja. U životinja je dokazano da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanog predimplantacijskog i postimplantacijskog gubitka i embrio-fetalne smrtnosti. Dodatno, u životinja kojima je dan inhibitor sinteze prostaglandina tijekom organogenetskog razdoblja uočena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne. Unatoč tome, ispitivanja deksketoprofena na životinjama nisu dokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Od 20. tjedna trudnoće nadalje primjena deksketoprofena može uzrokovati oligohidramniju uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosus* uslijed primjene u drugom tromjesečju trudnoće u kojima je većinom došlo do oporavka nakon prestanka primjene. Stoga se deksketoprofen ne smije davati osim ako nije prijeko potrebno. Ako deksketoprofen primjenjuje žena koja pokušava zatrudnjeti, ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, dozu je potrebno održati što nižom, a trajanje liječenja što kraćim. Nakon izlaganja deksketopropenu tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, potrebno je uzeti u obzir antenatalno praćenje oligohidramnija i suženja *ductus arteriosus*. Ako se utvrdi oligohidramnija ili suženje *ductus arteriosus*, potrebno je prekinuti liječenje deksketopropenom.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s prijevremenim zatvaranjem arterijskog voda (*ductus arteriosus*) i plućnom hipertenzijom);
- oštećenju funkcije bubrega (vidjeti gore);

a majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, učinak inhibicije agregacije trombocita koji se može pojaviti već pri vrlo malim dozama;
- inhibiciji kontrakcija maternice koja dovodi do zakašnjelog ili produljenog porođaja.

Posljedično, deksketoprofen je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se deksketoprofen u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Primjena deksketoprofena tijekom dojenja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

Primjena Deksketoprofen Salvus, kao i drugih NSAIL-a, može smanjiti plodnost žena, pa se ne preporučuje ženama koje pokušavaju zatrudnjeti. Kod žena koje imaju teškoća sa začećem ili koje prolaze pretrage zbog neplodnosti, treba razmotriti prekid primjene deksketoprofena.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Deksketoprofen Salvus može imati slab ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima zbog mogućnosti pojave omaglice i pospanosti.

4.8. Nuspojave

Nuspojave koje su zabilježene kao barem moguće povezane s deksketoprofenom u kliničkim ispitivanjima te nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su u tablici razvrstane prema organskim sustavima i poredane po učestalosti:

ORGANSKI SUSTAV	Često (1-10%)	Manje često (0,1-1%)	Rijetko (0,01-0,1%)	Vrlo rijetko / Izolirana izvješća (<0,01%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	-	-	-	neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	-	-	laringealni edem	anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	-	-	anoreksija	-
Psihijatrijski Poremećaji	-	nesanica, anksioznost	-	-
Poremećaji živčanog sustava	-	glavobolja, omaglica, pospanost	parestezija, sinkopa	-
Poremećaji oka	-	-	-	zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	-	vertoglavica	-	tinitus
Srčani Poremećaji	-	palpitacije	-	tahikardija
Krvožilni poremećaji	-	navale/naleti crvenila	hipertenzija	hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	-	-	bradipneja	bronhospazam, dispneja
Poremećaji	mučnina i/ili	gastritis,	peptički ulkus,	pankreatitis

probavnog sustava	povraćanje, abdominalna bol, proljev, dispepsija	konstipacija, suha usta, nadutost	krvarenje peptičkog ulkusa ili perforacija peptičkog ulkusa (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji jetre i žuči	-	-	hepatocelularna oštećenja	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	-	Osip	urtikarija, akne, pojačano znojenje	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), angioedem, edem lica, fotosenzitivna reakcija, pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	-	-	bol u leđima	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	-	-	akutno bubrežno zatajenje, poliurija	nefritis ili nefrotski sindrom
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	-	-	poremećaji menstrualnog ciklusa, poremećaji prostate	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	-	umor, bol, astenija, tresavica, malaksalost	periferni edemi	-
Pretrage	-	-	abnormalni nalazi jetrene funkcije	-

Najčešće zapažene nuspojave su gastrointestinalne naravi. Mogu se pojaviti peptički ulkusi, perforacije ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, osobito u starijih osoba (vidjeti dio 4.4). Nakon primjene zabilježeni su mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, abdominalna bol, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4). Manje često je zabilježen gastritis. Prijavljeni su edem, hipertenzija i zatajenje srca povezani s liječenjem NSAIL-ima.

Kao i kod drugih NSAIL-a, mogu se javiti sljedeće nuspojave: aseptični meningitis koji se pretežno može javiti u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom ili miješanom bolesti vezivnog tkiva; hematološke reakcije (purpura, aplastična i hemolitička anemija, a rijetko agranulocitoza i medularna hipoplazija);

Bulozne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu mogu se javiti vrlo rijetko.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomatologija nakon predoziranja nije poznata. Slični lijekovi uzrokovali su gastrointestinalne poremećaje (povraćanje, anoreksiju, abdominalnu bol) i neurološke poremećaje (somnolenciju, vrtoglavicu, dezorijentaciju, glavobolju).

Ako se lijek uzme zabunom ili se uzme prevelika doza, treba odmah započeti simptomatsko liječenje prema kliničkom stanju bolesnika. Ako odrasla osoba ili dijete unese dozu veću od 5 mg/kg, u roku od sat vremena potrebno je dati aktivni ugljen.

Deksketoprofentrometamol može se ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem; nesteroidni pripravci; derivati propionske kiseline, ATK oznaka: M01AE17

Deksketoprofentrometamol je trometaminska sol S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionske kiseline s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim svojstvima koji pripada skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova (M01AE).

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova povezan je sa smanjenjem sinteze prostaglandina inhibicijom puta ciklooksigenaze. Dolazi do inhibicije transformacije arahidonske kiseline u ciklične endoperokside PGG_2 i PGH_2 koji stvaraju prostaglandine PGE_1 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ i PGD_2 te ujedno prostaciklin PGI_2 i tromboksane (TxA_2 i TxB_2). Osim toga, inhibicija sinteze prostaglandina mogla bi zahvatiti druge upalne medijatore poput kinina, uzrokujući neizravno djelovanje koje bi bilo dodatno na izravno djelovanje.

Farmakodinamički učinci

Deksketoprofen se pokazao kao inhibitor aktivnosti COX-1 i COX-2 u pokusnim životinjama i u ljudi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja provedena na nekoliko modela boli pokazala su učinkovito analgetsko djelovanje deksketoprofena. U nekim je ispitivanjima analgetsko djelovanje započelo 30 minuta nakon primjene. Analgetski učinak održao se 4 do 6 sati.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene deksketoprofena u ljudi, vršna koncentracija (C_{max}) postiže se nakon 30 minuta (u rasponu od 15 do 60 minuta).

Pri uzimanju istodobno s hranom, AUC se ne mijenja, no C_{max} deksketoprofena se smanjuje, a njegova apsorpcija odgađa (produžen t_{max}).

Distribucija

Poluvrijeme distribucije i eliminacije deksketoprofena je 0,35 odnosno 1,65 sati. Kao i kod drugih lijekova koji se većim dijelom vežu na proteine plazme (99%), srednja vrijednost njegovog volumena raspodjele je manja od 0,25 l/kg.

U farmakokinetičkim ispitivanjima s primjenom višekratnih doza zapaženo je da se vrijednost AUC nakon zadnje primjene nije razlikovala od one dobivene nakon jednokratne doze, što pokazuje da ne dolazi do akumulacije lijeka.

Biotransformacija i eliminacija

Nakon primjene deksketoprofentrometamola u urinu se nalazi samo S-(+) enantiomer, što pokazuje da kod ljudi ne dolazi do konverzije u R-(-) enantiomer.

Glavni put eliminacije deksketoprofena je konjugacija s glukuronidima i potom izlučivanje putem bubrega.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i imunofarmakologije. Doze pri kojoj nisu zapaženi štetni učinci u ispitivanjima kronične toksičnosti na miševima i majmunima bile su 2 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi. Kod majmuna, glavni uočeni štetni učinci kod visokih doza bili su krv u stolici, smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini i, pri najvišoj dozi, erozivne gastrointestinalne lezije i ulkusi. Ovi učinci su se pojavili pri dozama koje su 14-18 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi.

Ispitivanja kancerogenog potencijala u životinja nisu provedena.

Kao što je utvrđeno za cijelu skupinu NSAIL-a, tako i deksketoprofen može dovesti do promjena embrio-fetalnog preživljenja na životinjskim modelima, djelujući indirektno na gastrointestinalnu toksičnost kod trudnih majki, i direktno na razvoj fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
kukuruzni škrob
kukuruzni škrob, prethodno geliran
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Opadry OY-D-7192 bijela:
hipromeloza 3cP
titanijev dioksid
makrogol 400

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al).

20 filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Salvus d.o.o., Toplička cesta 100, 49240 Donja Stubica

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-168661418

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. srpnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 2. kolovoza 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. veljače 2026.